



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005863-00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:36:11

Tra: 11 PATENTEIYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 32

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO

**COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/
CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR
INFLAMATORIO**

51. CLASIFICACION

INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE : **MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.**

DOMICILIO:

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO

74. APODERADO:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D.C.,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2014/063019	Fecha 11/07/2014
Publicación Internacional No.		WO2015/004634 A2	Fecha 15/01/2015
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR INFLAMATORIO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
1 APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
2 MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Blvd. Adolfo López Mateos No. 314 PB, Col. Tlacopac, C.P. 01049	
CIUDAD		MÉXICO, DISTRITO FEDERAL	
DEPARTAMENTO/ESTADO		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS DE RESIDENCIA		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
MÉXICO		MX	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
1 APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
2 CANTÚ MEDELLIN,		Jorge Fernando,	MX
			PAÍS DE RESIDENCIA
			MÉXICO
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	DIRECCIÓN
		MÉXICO, DISTRITO FEDERAL	Blvd. Adolfo López Mateos No. 314 PB, Col. Tlacopac, C.P. 01049
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTA D.C.,		mde@mde.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
OFICINA INTERNACIONAL DEL PCT		IB	PCT/IB2013/055710
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			11/07/2013

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia ante el petitorio)</i>  JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 20 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

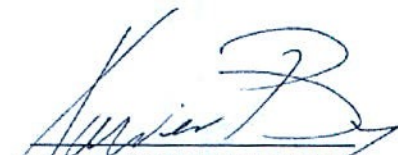
Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Atentamente se dirige a Usted Francisco Xavier Bay Presa, ciudadano mexicano, mayor y vecino de la Ciudad de México para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la empresa MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V. domiciliada en la Ciudad de México, (México), y constituida inicialmente también en la Ciudad de México, (México), confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, renunciar, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

P.P. MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.



FRANCISCO XAVIER BAY PRESA

COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR INFLAMATORIO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se enmarca dentro del campo farmacéutico del tratamiento del dolor inflamatorio. Específicamente, la invención se refiere a una combinación de paracetamol y celecoxib que presenta un efecto sinérgico en el tratamiento de dolor inflamatorio.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor inflamatorio es un fenómeno complejo que se caracteriza por dolor espontáneo e hipersensibilidad, la cual es causada en parte a nivel del sistema nervioso central. Se produce por la estimulación de nociceptores presentes en el tejido dañado. Funciona como señal de alarma, por lo que posee una función biológica protectora, aunque en ocasiones puede derivar a un estado patológico. Este tipo de dolor usualmente dura unos pocos días o algunas semanas, y los individuos requerirán cuidado médico dependiendo de la magnitud de dicho daño (Loeser JD, Melzack R; 15 1999, *Pain: an overview. Pain.* 353:1607-1609). No obstante, en ciertos procesos inflamatorios como la artritis, el dolor se vuelve crónico, lo que resulta altamente debilitante para quien lo padece y su calidad de vida se ve deteriorada.

En estas condiciones, los analgésicos tradicionales usados presentan un uso limitado debido a los efectos adversos que poseen. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) tienen una alta tasa de morbilidad debido a la toxicidad que producen en el tracto gastrointestinal, riñón e hígado cuando se administran crónicamente (Singh 25 G, Triadafilopoulos G. 1999; *Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal*

complications. J Rheumatol Suppl. 56:18-24; Henry D, McGettigan P. 2003; Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. Int J Clin Pract Suppl. 135:43-49) mientras que los analgésicos opioides generan tolerancia y dependencia (Kahan M, Srivastava A, Wilson L, Gourlay D, Midmer D; 2006. *Misuse of and dependence on opioids: study of chronic pain patients*. Can Fam Physician. 52(9):1081-1087.)

El paracetamol es uno de los fármacos más ampliamente utilizados a nivel mundial. Su efecto analgésico ha sido comprobado en dolor inflamatorio agudo y crónico en estudio clínicos (Cranswick N, Coghlan D; 2000. *Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years*; Am J Ther. 7:135-141) y preclínicos (Bonnetfont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalié A; 2003. *Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism*. Anesthesiology. 99:976-981). Posee un buen efecto analgésico y antipirético, pero no un buen efecto antiinflamatorio. Se ha propuesto que su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la isoforma 3 de la ciclooxigenasa (COX-3), aunque se sabe que inhibe de manera débil la COX-2 (Hinz B. Cheremina O. Brune K; 2008. *Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man*. FASEB J. 22:383-390). Hoy en día se sabe que además de la inhibición de la enzima COX, actúa sobre los sistemas opioide, serotoninérgico, nitrérgico y canabinoide (Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P; 2007. *The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors*. Eur J Pharmacol. 573:214-215.)

Por otro lado, el celecoxib es un inhibidor selectivo de la enzima COX-2, indicado para dolores agudos por traumatismos, osteoartritis, otras formas de artritis aguda y dismenorrea. Este fármaco entró al mercado como una opción farmacológica en pacientes de alto riesgo de desarrollar toxicidad a nivel del tracto gastrointestinal por AINEs y en aquellos que responden de manera subóptima o son intolerantes a los AINEs

(Gatti D, Adami S; 2010. *Coxibs: a significant therapeutic opportunity*. Acta Biomed. 81:217-224). A nivel preclínico, la evidencia sugiere que además de la inhibición de la COX-2, el celecoxib reduce el dolor agudo y crónico en animales a través de los sistemas opioide y canabinoide (Correa JD, Paiva-Lima P, Rezende RM, Dos Reis WG, Ferreira-Alves DL, Bakhle YS, Francischi JN; 2010. *Peripheral mu-, kappa- and delta-opioid receptors mediate the hypoalgesic effect of celecoxib in a rat model of thermal hiperalgesia*; Life Sci. 86:951-956), así como con la modulación de canales iónicos (Du XN, Zhang X, Qi JL, An HL, Li JW, Wan YM, Fu Y, Gao HX, Gao ZB, Zhan Y, Zhang HL; 2011. *Characteristics and molecular basis of celecoxib modulation on K(v)7 potassium channels*; Br J Pharmacol. 164:1722-1737).

La solicitud internacional WO 99/66919 (MCNEIL PPC INC) publicada el 29 de diciembre de 1999, describe en general composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de acetaminofen (paracetamol) y otro ingrediente activo seleccionado de analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitusivos, antihistamínicos, agentes gastrointestinales, diuréticos, broncodilatadores y mezclas de los mismos. El objeto de esta invención es solucionar el problema de la solubilidad del paracetamol. En la página 8 se menciona un rango de dosis de administración de paracetamol en humanos que va de 80 a 1000 mg. El ingrediente activo adicional puede ser celecoxib (ver página 8). Sin embargo, el documento comentado no describe o sugiere sinergia o la posibilidad de lograrla con alguno de los ingredientes adicionales al paracetamol. Específicamente, este documento no menciona utilizar cantidades reducidas de los componentes y de hecho no menciona la dosis del componente adicional, de lo que se concluye que la dosis de dicho componente no es reducida sino la que se emplee en el uso convencional de dicho segundo componente.

Por su parte, el documento WO 99/13799 (EURO-CELTIQUE) publicado el 25 de marzo de 1999, describe de forma general una combinación analgésica de un analgésico

opioide y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2. Estas composiciones son descritas como sinérgicas, y en la reivindicación 2 (página 45) se menciona que el efecto analgésico obtenido es al menos 5 veces más grande que el obtenido con la dosis de opioide sola. Como inhibidor de la 2-ciclooxigenasa, en la reivindicación 10 se menciona al celecoxib. Sin embargo, este documento no menciona al paracetamol, dado que este no es un analgésico opioide. Adicionalmente, este documento no menciona utilizar cantidades reducidas de los componentes, lo que puede corroborarse en los amplios rangos mencionados para el analgésico opioide (ver reivindicaciones 12 a 14), que van de 15 a 2000 mg para hidrocodona y de 30 a 400 mg para la codeína. La dosis del inhibidor de ciclooxigenasa-2 debe ajustarse para lograr un efecto terapéutico junto con el analgésico opioide (ver reivindicaciones 11 y 13) cuando la dosis de este último ya logra un efecto terapéutico por sí mismo (ver página 9). No obstante, en la página 18 se mencionan dosis muy amplias de dicho inhibidor que van de 25 hasta 1,500 mg.

En general, no existe en el arte previo ni en el mercado farmacéutico una combinación de paracetamol y celecoxib en cantidades específicas en las que la combinación exhiba un efecto sinérgico tal que permita reducir las dosis de los principios activos, lo cual es totalmente deseable en vista de los conocidos daños que las dosis altas de paracetamol ocasionan en el hígado de los pacientes, por ejemplo en dosis superiores a los 500 mg, y los efectos adversos en el sistema gastrointestinal por la administración de celecoxib, por ejemplo, dosis superiores a los 100 mg.

La presente invención está dirigida precisamente a resolver el problema técnico mencionado anteriormente, el cual no ha sido resuelto o siquiera contemplado por el arte previo. La forma en que se da solución a los inconvenientes de la técnica anterior se describe a continuación.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que la combinación de paracetamol y celecoxib en cantidades específicas genera una
5 potenciación o sinergia analgésica contra el dolor de tipo inflamatorio. Ello quiere decir, que se necesitan dosis significativamente más pequeñas para alcanzar determinado nivel de efecto analgésico.

Experimentalmente se ha encontrado que la sinergia analgésica se alcanza cuando se utiliza aproximadamente el 50% de la dosis que teóricamente sería necesaria
10 para alcanzar el efecto deseado si los componentes de combinación se utilizaran por separado. Por tanto, se propone una combinación de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 50 a 100 mg de celecoxib la cual genera efectos analgésicos superiores a los efectos alcanzados en dosis convencionales de los ingredientes activos empleados por separado.

15 En una modalidad preferida, la combinación de la presente invención comprende 375 mg de paracetamol y 50 a 75 mg de celecoxib.

Es objeto de la presente solicitud, reclamar el uso de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 50 a 100 mg de celecoxib para preparar una combinación farmacéutica útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos.

20 En modalidades de la invención, los ingredientes activos de la combinación pueden administrarse en forma separada, secuencial o concurrente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Breve descripción de las figuras:

- 5 La Figura 1 es una gráfica dosis-respuesta que muestra el curso temporal del efecto antinociceptivo producido por la administración oral del vehículo (círculos negros) o la dosis más alta de paracetamol (círculos blancos) evaluada en la presente invención (300 mg/Kg), en un estudio en ratas con dolor de tipo inflamatorio inducido por la administración subcutánea de formalina al 1%.
- 10 La Figura 2 es una gráfica dosis-respuesta que muestra el curso temporal del efecto antinociceptivo producido por la administración oral del vehículo (círculos negros) o la dosis más alta de celecoxib (círculos blancos) evaluada en un estudio (10 mg/Kg), en ratas con dolor de tipo inflamatorio inducido por la administración subcutánea de formalina al 1%.
- 15 La Figura 3 es una gráfica dosis-respuesta que muestra el curso temporal del efecto antinociceptivo producido por la administración oral del vehículo (círculos negros) o la dosis más alta de la combinación paracetamol + celecoxib (círculos blancos) evaluada en un estudio (109.6 + 4.1 mg/Kg, respectivamente), en ratas con dolor de tipo inflamatorio inducido por la administración subcutánea de formalina al 1%.
- 20 La Figura 4 contiene gráficas dosis-respuesta que muestran el porcentaje de antinocicepción obtenido con la administración oral de dosis crecientes de paracetamol durante la fase 1 (0-10 min) y la fase 2 (10-60 min) de la prueba de la formalina al 1% en un estudio en ratas. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar de la media de al menos 6 animales por grupo experimental. *Estadísticamente diferente del
- 25 vehículo con una $p < 0.05$ por análisis de varianza de una vía seguido de la prueba de Dunnett.

La Figura 5 contiene gráficas dosis-respuesta que muestran el porcentaje de antinocicepción obtenido con la administración oral de dosis crecientes de celecoxib durante la fase 1 (0-10 min) y la fase 2 (10-60 min) de la prueba de la formalina al 1% en un estudio en ratas. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar de la media de al menos 6 animales por grupo experimental. *Estadísticamente diferente del vehículo con una $p < 0.05$ por análisis de varianza de una vía seguido de la prueba de Dunnett.

La Figura 6 es una gráfica dosis-respuesta que muestra el porcentaje de antinocicepción obtenido con la administración oral de dosis crecientes de la combinación paracetamol más celecoxib durante la fase 2 (10-60 min) de la prueba de la formalina al 1% en un estudio en ratas. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar de la media de al menos 6 animales por grupo experimental. *Estadísticamente diferente del vehículo con una $p < 0.05$ por análisis de varianza de una vía seguido de la prueba de Dunnett.

La Figura 7 es un isoblograma que muestra la interacción de potenciación o sinergia obtenida con la combinación de paracetamol más celecoxib administrada por vía oral (p.o.), en el dolor de tipo inflamatorio inducido por formalina al 1% en un estudio en ratas.

En una modalidad específica de la invención, la combinación sinérgica se formula como una composición farmacéutica. Dicha composición farmacéutica puede formularse para administración oral, rectal, intranasal, sublingual o para administración mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. Estas formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica. Por tanto, en el caso de composiciones, las mismas pueden formularse como un líquido, polvo suspensión o elixir. En el caso de formulaciones para uso oral, las mismas pueden prepararse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas duras, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersibles o

gránulos, emulsiones, formulaciones multiparticuladas, etc. Otras composiciones farmacéuticas contempladas por la invención incluyen además formas de dosificación transdérmica, supositorios, polvos o pulverizaciones para inhalación, y comprimidos bucales.

Los ingredientes activos pueden mezclarse con excipientes inertes de uso común en el campo de la técnica, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o con disolventes miscibles tales como por ejemplo propilenglico, polietilenglicol y etanol, o un medio oleoso, como aceite de oliva o parafina líquida.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral para inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en monodosis en, por ejemplo, ampollas o envases con múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar. Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las suspensiones acuosas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, ó goma arábica; agentes de dispersión o humectación tales como fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con

alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o ciclamato sódico o cálcico.

Es objeto de la presente solicitud reclamar el uso de la combinación farmacéutica de la invención como se ha descrito para preparar un medicamento útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos.

Determinación experimental de la sinergia entre paracetamol y celecoxib

A continuación, se incluye como soporte experimental un estudio en ratas para la determinación de la sinergia de la combinación de la presente invención, haciendo referencia a las figuras.

Material y métodos

Animales

Se utilizaron ratas Wistar hembra de 8 semanas de edad y de 170-190 g de peso corporal. Los animales se mantuvieron con libre acceso a alimento y agua, en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. En todos los experimentos se siguieron las Guías para el estudio del dolor en animales (Zimmermann M. 1983; *Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals*. Pain. 16:109-110). Cada rata se evaluó una sola vez y se sacrificó en una cámara con dióxido de carbono al final del experimento.

Prueba de formalina

La evaluación del efecto analgésico del celecoxib, paracetamol y la combinación de celecoxib más paracetamol administrados por vía oral, se llevó a cabo mediante el modelo de dolor inflamatorio descrito por Dubuisson y Dennis (Dubuisson D, Dennis SG. 1977. *The formalin test: a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain.* 4:161–174). Para llevar a cabo esta prueba las ratas se colocaron en un cilindro de observación con espejos en la parte posterior durante 30 minutos, con la finalidad de permitirles adaptarse a su entorno. Después de este período, la rata se retiró para llevar a cabo la administración subcutánea de 50 μ L de formalina al 1% en el dorso de la pata posterior derecha. Inmediato a la administración, las ratas se colocaron nuevamente en los cilindros de observación y se cuantificó la conducta nociceptiva como el número de sacudidas de la pata inyectada en intervalos de 1 minuto cada 5 minutos por 60 minutos (de acuerdo a Wheeler-Aceto H, Cowan A. 1991. *Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. Psychopharmacology.* 104:35–44). En este modelo la disminución en el número de sacudidas se traduce como antinocicepción (analgesia) mientras que un aumento se considera pronociceptivo (dolor). Todos los experimentos se llevaron a cabo entre 22 y 25°C y los fármacos fueron administrados por vía oral 60 minutos antes de la administración subcutánea de formalina.

Fármacos

Tanto el paracetamol como el celecoxib fueron suspendidos en solución salina isotónica con Tween 80 al 10%. Los fármacos individuales o en combinación fueron administrados una hora antes del estímulo algésico, representado por la inyección subcutánea de formalina al 1% en la pata posterior derecha de la rata.

Análisis de datos

Todos los resultados se expresaron como el promedio $\pm$ el error estándar de la media de al menos 6 animales por grupo experimental. Inicialmente, se construyeron cursos temporales de la respuesta nociceptiva (dolorosa) obtenida con dosis crecientes de los fármacos individuales y de la combinación de paracetamol y celecoxib, graficando el promedio del número contra el tiempo. A partir de los cursos temporales, se obtuvo el área bajo la curva de la fase 1 (0-10 min) y la fase 2 (10-60 min) del modelo de formalina mediante el método de los trapezoides y se calculó el porcentaje de antinocicepción (analgesia) para todas las dosis mediante la siguiente ecuación.

$$\%Antinocicepción = \frac{ABC_{Vehículo} - ABC_{Tratamiento}}{ABC_{Vehículo}} \times 100$$

Posteriormente, se construyeron curvas dosis-respuesta del % de antinocicepción contra las dosis empleadas y se calculó la dosis efectiva 50% (DE₅₀) para los fármacos individuales mediante análisis de regresión lineal. Para determinar la naturaleza de la interacción entre paracetamol y celecoxib se procedió a llevar a cabo el análisis isobolográfico. Para ello, se consideraron dosis equiefectivas de cada fármaco en proporciones constantes. De los resultados obtenidos de la combinación de paracetamol y celecoxib se calculó la DE₅₀ experimental. Para determinar si la combinación producía un efecto sinérgico, aditivo o de antagonismo se calculó la DE₅₀ teórica de acuerdo al método descrito por Tallarida RJ, 2000; *Drug Synergism and Dose-Effect Data Analysis*, ed 1. New York, Chapman & Hall/CRC. pp 1-72.

Análisis estadístico

Las curvas dosis-respuesta fueron analizadas mediante análisis de varianza de una vía seguido de la prueba de Dunnet. Por su parte, la diferencia estadística entre la DE₅₀ teórica y la DE₅₀ experimental fue evaluada a través de una prueba t de Student. La diferencia estadística de estas pruebas fue considerada significativa cuando se obtuvo

una $P < 0.05$. Adicionalmente, el tipo de interacción fue determinado mediante el índice de interacción (γ), gráficamente y mediante la comparación de los intervalos de confianza de la DE_{50} teórica y la DE_{50} experimental. En el índice de interacción, si γ es igual a 1 y/o su intervalo de confianza cruza por 1, se considera que la interacción es aditiva, en cambio, si tanto γ como su intervalo de confianza son mayores a 1, se considera que la interacción es de antagonismo y si ambos son menores a 1, se asume que hay un efecto de potenciación o sinérgico. Gráficamente, si el punto de la DE_{50} experimental cae por debajo de la línea de aditividad, se considera un efecto de potenciación o sinergia, si cae por encima es antagonismo, y si cae sobre la línea de aditividad se considera un efecto de sumación. Finalmente, si tanto el intervalo de confianza de la DE_{50} teórica como el intervalo de confianza de la DE_{50} experimental se traslapan, hay un efecto de aditividad, si por el contrario, no se traslapan, pero el intervalo de confianza de la DE_{50} teórica es menor que la DE_{50} experimental, hay antagonismo, y si es mayor, hay potenciación o sinergia.

Resultados

En las figuras 1-3, en círculos negros, se muestra el curso temporal típico que genera la inyección subcutánea de formalina al 1% en la región dorsal de la pata posterior derecha de la rata (Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. 1992; *The formalin test: an evaluation of the method. Pain.* 51:5-17). El curso temporal mostró un comportamiento bifásico. La fase 1 inicio inmediatamente después de la administración de formalina y se prolongó por alrededor de 10 minutos (0-10 min), después de esta fase siguió un corto periodo de tiempo en donde no se observó la manifestación de la conducta nociceptiva, y posteriormente comenzó la fase dos de la prueba (10-60 min). En la fase 2 el número de sacudidas aumentó gradualmente hasta llegar a un máximo entre los 25 y 30 minutos con una duración total de aproximadamente 60 minutos. Asimismo, en el curso temporal de la figura 1, en círculos blancos, se muestra la disminución en la conducta nociceptiva que generó la administración oral de

paracetamol (300 mg/Kg) 60 minutos desde la inyección de formalina. Cabe señalar que los demás cursos temporales de paracetamol en esta figura fueron omitidos para darle claridad a la imagen. Las figuras 2 y 3 muestran en círculos blancos los efectos antinociceptivos que produjeron la dosis más altas administradas por vía oral de celecoxib (10 mg/Kg) o de la combinación oral de paracetamol y celecoxib (109.6 y 4.1 mg/Kg), respectivamente.

La Tabla 1 siguiente muestra las DE₅₀ obtenidas a partir de las curvas dosis-respuesta de paracetamol y celecoxib mediante regresión lineal.

Tabla 1

Fármaco	DE ₅₀	E.E.M. (±)	Coefficiente de correlación (R ²)
Paracetamol	219.4	12.1	0.998
Celecoxib	8.2	0.6	0.989

Abreviaturas: E.E.M. = error estándar de la media.

A partir de los cursos temporales se hizo el cálculo para obtener el porcentaje de antinocicepción para cada una de las fases. En la figura 4 se puede observar que el paracetamol disminuyó el número de sacudidas de forma dependiente de la dosis administrada (10, 30, 100 y 300) en ambas fases de la prueba de formalina. De acuerdo a la curva dosis-respuesta obtenida en la fase 1 de la prueba de formalina, el paracetamol alcanzó una eficacia del 46.4%, en este sentido, sólo se pudo calcular la dosis efectiva 30 (DE₃₀) para esta fase, la cual correspondió a 80 ± 8.9 mg/Kg. Por otro lado, en la fase 2, el paracetamol obtuvo una eficacia del 55.9% y una DE₅₀ = 219.4 ± 12.1 mg/Kg (Ver Tabla 1).

En la figura 5 puede observarse el efecto antinociceptivo (analgésico) que produjo celecoxib de manera dependiente de la dosis en ambas fases del modelo de dolor inflamatorio. En la fase 1 celecoxib alcanzó una eficacia del 40.4% y una $DE_{30} = 5.5 \pm 0.1$ mg/Kg, mientras que en la fase 2 produjo una eficacia del 58.4% y una $DE_{50} = 8.2 \pm 0.6$ mg/Kg (Ver Tabla 1).

En base a los datos obtenidos de las curvas dosis-respuesta de paracetamol y celecoxib se procedió al cálculo de las dosis equiefectivas a proporciones constantes de la combinación paracetamol más celecoxib. Para el cálculo de las dosis equiefectivas se consideraron los porcentajes de antinocicepción obtenidos con paracetamol y celecoxib durante la fase 2 de la prueba de formalina. Se eligió la fase 2 debido a que en esta fase los fármacos alcanzaron más del 50% de efecto antinociceptivo a las dosis evaluadas, y más importante, porque esta fase simula un padecimiento doloroso que cursa por un proceso inflamatorio en humanos, lo cual es relevante clínicamente, mientras que la fase 1 simula un dolor de tipo fásico transitorio, el cual no tiene relevancia clínica ya que no requiere tratamiento médico.

En la figura 6 puede observarse el efecto antinociceptivo que produce la combinación celecoxib y paracetamol en el dolor inducido por formalina al 1%. En esta fase la combinación produjo una eficacia del 70.5% y una DE_{50} experimental de 57.5 ± 1.5 mg/Kg.

Finalmente, se llevo a cabo el análisis gráfico y estadístico de la combinación paracetamol más celecoxib. Dicho análisis muestra que la combinación tiene un efecto de potenciación o sinérgico en base a los siguientes criterios:

El punto que representa la DE_{50} experimental en la figura 7 se encuentra por debajo de la línea de aditividad.

La prueba t de Student mostró diferencia estadística significativa con una $p < 0.05$ entre la DE_{50} teórica y la DE_{50} experimental.

El índice de interacción (γ) mostró un valor por debajo de 1 (Ver Tabla 2 abajo).

El intervalo de confianza del índice de interacción no cruza por 1 (Ver Tabla 2 abajo).

El intervalo de confianza de la DE₅₀ experimental no se traslapa con el intervalo de confianza de la DE₅₀ teórica y sus valores están por debajo de esta última (Ver Tabla 2 abajo).

Tabla 2. Análisis estadístico de la coadministración de paracetamol más celecoxib.

Parámetro	Valor	E.E.M. (±)	Intervalo de Confianza
Índice de Interacción (γ)	0.51	0.03	0.44 - 0.58
DE ₅₀ Teórica	113.8	6.1	98.1 - 132.0
DE ₅₀ Experimental	57.5	1.5	51.6 – 64.1

Abreviaturas: E.E.M. = error estándar de la media; DE₅₀ = dosis efectiva 50%.

En la Figura 7, en el isoblograma que muestra la interacción de potenciación o obtenida con la combinación de paracetamol más celecoxib administrada por vía oral (p.o.), en el dolor de tipo inflamatorio inducido por formalina, los puntos localizados sobre el eje X y Y representan los valores de DE₅₀ para paracetamol y celecoxib obtenidos experimentalmente. Las barras horizontales y verticales en cada punto representan el error estándar de la media. La línea diagonal que une las DE₅₀ de paracetamol y celecoxib es la línea de aditividad. El punto localizado a la mitad de la línea de aditividad, identificado con la letra T, representa la DE₅₀ de la combinación calculada de manera teórica, mientras que el punto que se encuentra por debajo de la línea de

aditividad, identificado con la letra E, indica la DE_{50} obtenida experimentalmente para la combinación. La DE_{50} obtenida experimentalmente resultó estadísticamente diferente de la DE_{50} teórica mediante la prueba t de Student con una $p < 0.05$.

Conclusión

Los resultados experimentales indican que la combinación de paracetamol más celecoxib genera una potenciación o sinergia analgésica en el dolor de tipo inflamatorio. Lo que en otras palabras quiere decir, que se necesitan dosis significativamente más pequeñas para alcanzar el mismo nivel de efecto analgésico. Dado que el modelo de formalina es uno de los modelos más utilizados y es altamente predictivo de los efectos que se presentan en el ser humano, los datos sugieren que esta combinación es útil para el tratamiento de diversos padecimientos dolorosos que cursan por un proceso de dolor inflamatorio en el humano.

El hallazgo de la presente invención se explica en base a las tablas 1 y 2 y la Figura 7 de la presente solicitud. La DE_{50} teórica de 113.8 mg/Kg (ver tabla 2) constituye la suma de la mitad de cantidad de celecoxib más la mitad de cantidad de paracetamol, es decir, $(8.2 + 219.4)/2$ (ver figura 7). Las cantidades mencionadas se encuentran en la tabla 1. La DE_{50} experimental fue de 57.5 mg/Kg (ver tabla 2), es decir, aproximadamente 50% de la DE_{50} teórica. Los datos de la DE experimental están soportados en la Figura 7 y son aproximadamente 2 mg de celecoxib/Kg + 55.5 mg de paracetamol/Kg que dan 57.5 mg/Kg.

La dosis promedio diaria recomendada de paracetamol es entre 250 y 1000 mg al día en adultos y la dosis máxima recomendada es de 4000 mg por día. La dosis promedio diaria recomendada de celecoxib es de 100 a 200 mg cada 12 horas, siendo la dosis máxima al día de 400 mg. La combinación específica que se propone, de acuerdo a los resultados del estudio isobolográfico, es una combinación que comprenda entre

375 y 500 mg de paracetamol y entre 50 y 100 mg de celecoxib, de manera más específica, 375 mg de paracetamol y entre 50 y 75 mg de celecoxib, más preferiblemente 375 mg de paracetamol y 50 mg de celecoxib, que proporciona un efecto analgésico equivalente a dosis individuales de, por ejemplo, 500 mg de paracetamol con 100 mg de celecoxib con una ventana de seguridad (efectos adversos) muy amplia. En resumen, dosis de aproximadamente el 50% de las normalmente utilizadas para cada ingrediente.

La presente invención ha sido suficientemente descrita mediante modalidades preferidas de la misma, sin embargo, se deberá entender que pueden realizarse variaciones y modificaciones de la misma por una persona con conocimientos medios en la materia sin que tales modificaciones y/o variaciones se aparten del espíritu de la presente invención. Por tanto, tales modificaciones y/o variaciones caen dentro del alcance de la presente invención según se reclama en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación farmacéutica sinérgica útil para el tratamiento de dolor inflamatorio, caracterizada porque comprende entre 375 y 500 mg de paracetamol y entre 50 y 75 mg de celecoxib.

5 2.- La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el paracetamol está presente en una cantidad de 375 mg y el celecoxib en una cantidad de 50 mg.

3.- La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada además porque está formulada como una composición farmacéutica.

10 4.- La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque además porque la composición farmacéutica se formula como una composición oral, rectal, intranasal, sublingual o inyectable de forma intravenosa, intramuscular o subcutánea.

15 5.- La combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque dicha composición farmacéutica está formulada como un líquido, polvo suspensión o elixir.

20 6.- La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque dicha composición farmacéutica está formulada como composición oral seleccionada de tabletas, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas duras, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersibles o gránulos, emulsiones, formulaciones multiparticuladas y comprimidos bucales.

7.- La combinación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque dicha composición farmacéutica está formulada en forma de tabletas.

25 8.- La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los ingredientes activos de la combinación son administrables en forma separada, secuencial o concurrente.

2

9.- El uso de una combinación farmacéutica como la que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para preparar un medicamento útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos.

5

10

15

20

25

RESUMEN

Se describe y reclama una combinación de paracetamol y celecoxib que en cantidades específicas generan una potenciación analgésica contra el dolor de tipo inflamatorio. Específicamente, la invención se refiere a una combinación sinérgica de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 50 a 100 mg de celecoxib útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos, así como el uso de dichos principios activos en las cantidades indicadas en la preparación de combinaciones farmacéuticas sinérgicas.

10

15

20

25

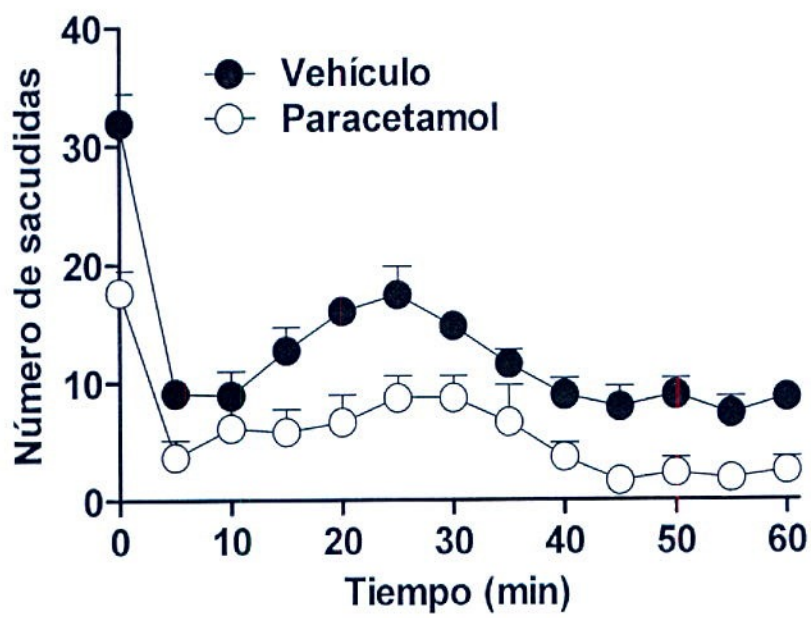


FIGURA 1

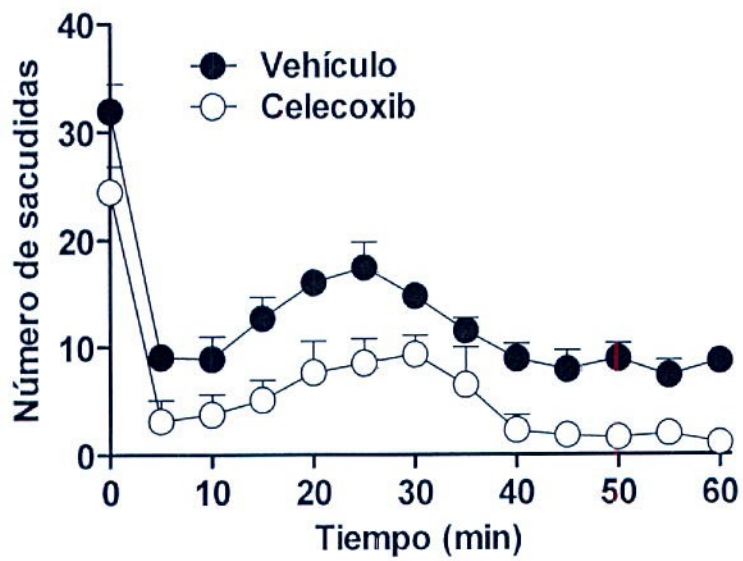


FIGURA 2

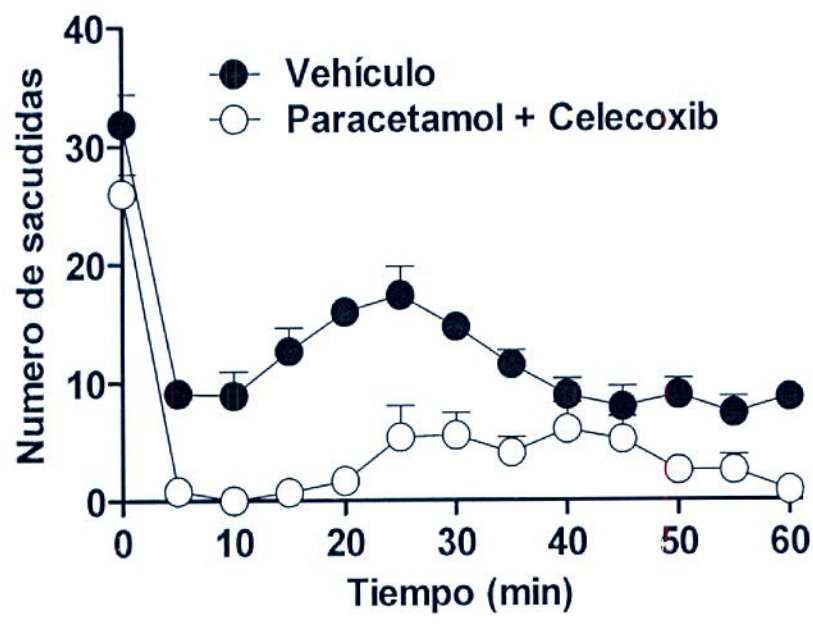


FIGURA 3

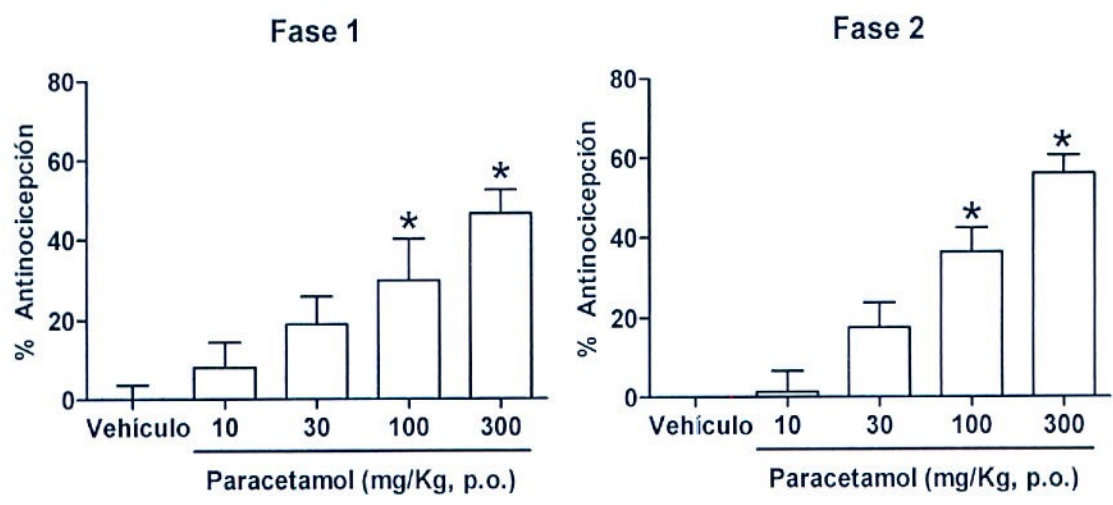


FIGURA 4

3/3

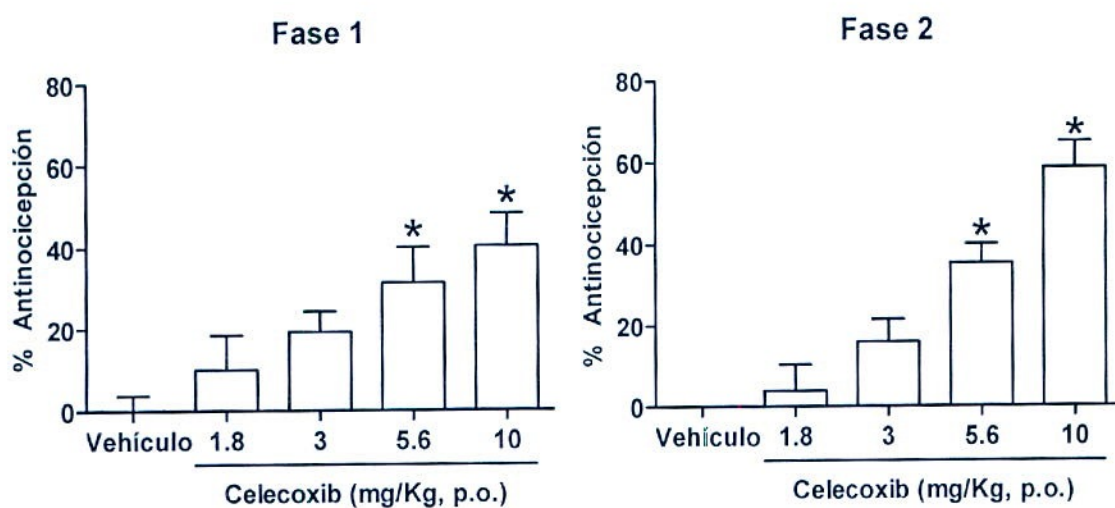


FIGURA 5

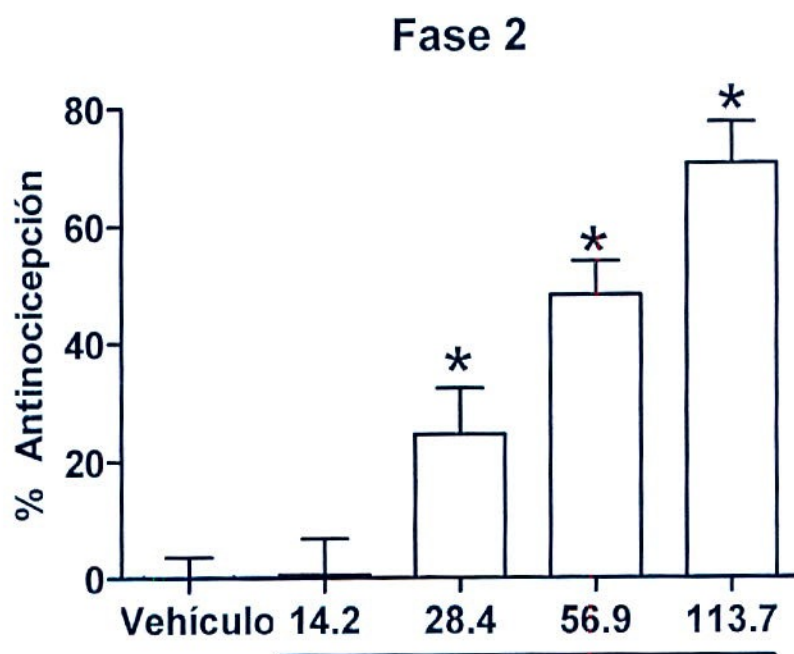


FIGURA 6

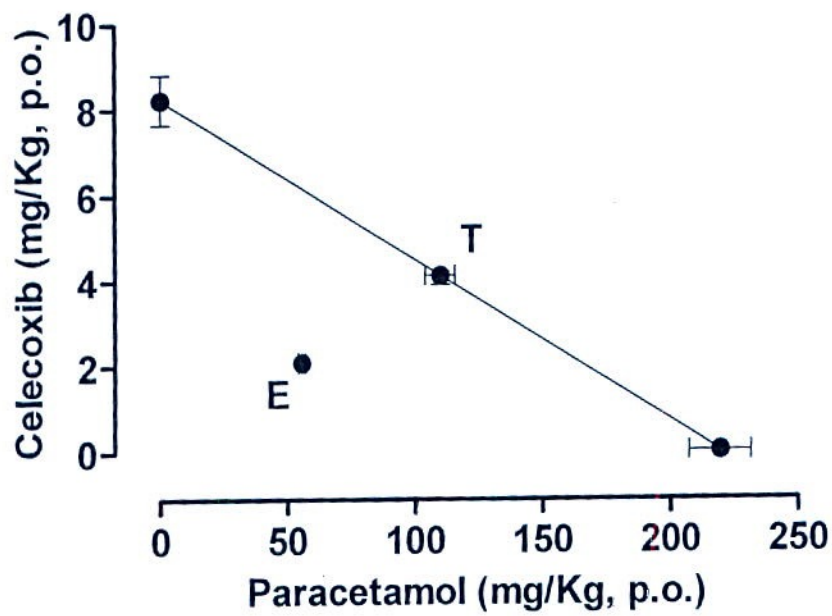


FIGURA 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.**(72) Inventor(es): **CANTU MEDELLIN, Jorge Fernando**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PCT/IB2013/055710		11/07/2013		IB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **11/02/2016**

(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **11/07/2014**No. de solicitud **PCT/IB2014/063019**

(87) Publicación internacional:

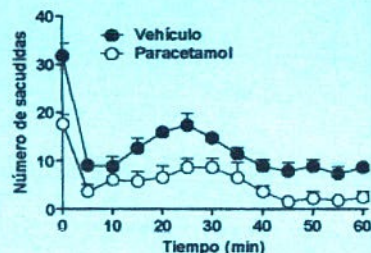
Fecha: **15/01/2015**No. Publicación: **WO2015/004634 A2**

FIGURA 1

(54) Título: **COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR INFLAMATORIO**

(57) Resumen: Una combinación de paracetamol y celecoxib que en cantidades específicas generan una potenciación analgésica contra el dolor de tipo inflamatorio. Específicamente, la invención se refiere una combinación sinérgica de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 50 a 100 mg de celecoxib útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos, así como el uso de dichos principios activos en las cantidades indicadas en la preparación de combinaciones farmacéuticas sinérgicas.

CONTINUA AL RESPALDO

29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.**

(72) Inventor(es) **CANTÚ MEDELLIN, Jorge Fernando**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PCT/IB2013/055710		11/07/2013		IB
(85) Fecha inicio fase nacional: 11/02/2016					(87)	Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT						Fecha: 15/01/2015 Fecha (dd/mm/aa)
Fecha de presentación de la solicitud: 11/07/2014						
No. de solicitud PCT/IB2014/063019					N° publicación: WO2015/004634 A2	
(54) Título: COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR INFLAMATORIO						

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN	
PATENTE DE INVENCION <u>X</u> PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) MORE PHARMA CORPORATION S. DE R.L. DE C.V.	
No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) CANTÚ MEDELLIN, Jorge Fernando
PCT/IB2013/055710	11/07/2013	IB	(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/02/2016		(87) Publicación Internacional 15/01/2015 Fecha (dd/mm/aa)	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		N° publicación: WO2015/004634 A2	
Fecha de presentación de la solicitud: 11/07/2014			
No. de solicitud PCT/IB2014/063019			
(54) Título:	COMBINACIÓN SINERGÍSTICA DE PARACETAMOL/CELECOXIB PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR INFLAMATORIO		

Resumen:

Una combinación de paracetamol y celecoxib que en cantidades específicas generan una potenciación analgésica contra el dolor de tipo inflamatorio. Específicamente, la invención se refiere a una combinación sinérgica de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 50 a 100 mg de celecoxib útil para el tratamiento de dolor inflamatorio en animales y seres humanos, así como el uso de dichos principios activos en las cantidades indicadas en la preparación de combinaciones farmacéuticas sinérgicas.

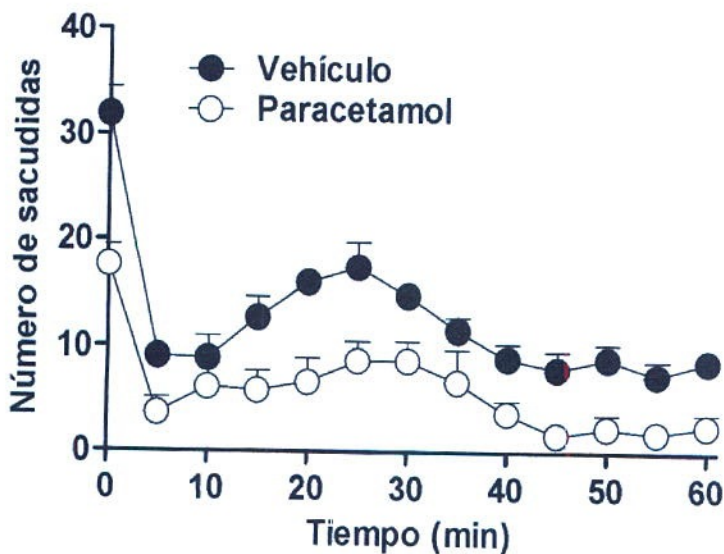


FIGURA 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001683

Bogotá D.C., Enero 12 de 2016 - 11:44:59

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142240	30/12/2015	286.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	142245	30/12/2015	286.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	80.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/1B 2014 1063019

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-005863-00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:36:11
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve. 378 FASE NACIONAL I
Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2016 - 11:45:01



No. 16-005863-00000-0000

Fecha: 2016-01-12 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 32

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐